

# Hypothermie bei Schädel-Hirn-Trauma\*

## Mitteilung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie

### Zusammenfassung

Die Vorteile einer nach Schädel-Hirn-Trauma induzierten therapeutischen Hypothermie sind in der Literatur umstritten. Der Einsatz von Kühlung zur Zerebroprotektion nach Schädel-Hirn-Verletzungen hingegen ist klinisch weit verbreitet. In den publizierten klinischen Studien wird Hypothermie prophylaktisch zur Verringerung von sekundären Gehirnschäden oder zur Reduktion einer nicht beherrschbaren intrakraniellen Hypertension eingesetzt. Etwa in der Hälfte der Untersuchungen wurde durch die Hypothermie eine Verbesserung des neurologischen Endergebnisses gegenüber Normothermie erzielt. Die 2001 publizierte amerikanische Multizenterstudie zeigte keinen Unterschied im Endergebnis zwischen Patienten, die 48 Stunden mit einer Hypothermie des Körperkerns von 33 °C behandelt wurden, und normothermen Patienten. Die Studie ist jedoch in ihrer Aussagekraft wegen studienimmanenter Auffälligkeiten limitiert. Mehrere Meta-Analysen aus den Jahren 2001, 2002 und 2003 wiesen keine Effekte einer kurzzeitigen milden bis moderaten Hypothermie nach. Zwei Meta-Analysen aus dem Jahr 2003 untersuchten die Auswirkungen einer länger dauernden hypothermen Therapie. Bei einer Hypothermie von wenigstens 24 Stunden zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Mortalität um 19% und bei einer Dauer von wenigstens 48 Stunden um 30%. Zusätzlich ergab sich bei einer Hypothermie von mindestens 48 Stunden ein um 35% geringeres Risiko für ein schlechtes neurologisches Endergebnis. Die Kombination eines Zieltemperaturbereichs von 32 - 33 °C, eine Temperatursenkung von wenigstens 24 Stunden sowie eine Wiedererwärmung innerhalb von 24 Stunden führte außerdem zu einer Reduktion des Risikos für ein schlechtes neurologisches Endergebnis. In der Zusammenschau erlauben die bisher vor-

gelegten Studien nicht, Standards oder Richtlinien für eine routinemäßige Behandlung mit Hypothermie nach Schädel-Hirn-Traumatisierung festzulegen. Soll jedoch eine Hypothermie prophylaktisch eingesetzt werden, so sind die in den Meta-Analysen mit vorteilhafter Wirkung verbundenen Therapiekriterien anzuwenden.

### Einleitung

„Es gibt keine Evidenz, dass eine Hypothermie zur Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas vorteilhaft ist. Die früheren, ermutigenden Ergebnisse klinischer Studien wurden in größeren Untersuchungen nicht wiederholt. Die Gründe hierfür sind unklar“ [1], so lautet die derzeitige Conclusio der Cochrane Collaboration zu einer therapeutisch induzierten Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma unter Einbezug der Multizenterstudie von Clifton und Mitarbeitern [2]. Diese im Februar 2001 publizierte US-amerikanische Studie mit fast 400 Patienten zeigte kein besseres neurologisches Endergebnis durch eine Hypothermie gegenüber normothermer Behandlung [2]. Zwei in den Jahren 2002 und 2003 publizierte Meta-Analysen kontrollierter Studien erbrachten ebenfalls keinen Hinweis auf eine günstige Wirkung einer kurzzeitigen milden bis moderaten Hypothermie [3, 4]. Die eingeschlossenen Untersuchungen waren jedoch in Kriterien wie Design, Temperaturbereich und Dauer der Hypothermie sowie Prozedere des Kühlens und Wiedererwärmens sehr heterogen. Die Autoren hoben deshalb hervor, dass keine konkrete Aussage zum klinischen Einsatz der Hypothermie möglich sei. Demgegenüber ergab sich bei Berücksichtigung der Auswirkungen der Tiefe und Dauer einer hypother-

\* Anästh. Intensivmed. 45 (2004) 262 - 282

men Therapie sowie der Dauer des Wiedererwärmens in den zwei Meta-Analysen aus dem Jahr 2003 ein anderes Bild. Speziell die im Juni 2003 im Journal of the American Medical Association (JAMA) veröffentlichte Analyse zeigte eine Reduktion des Risikos für Mortalität und für ein schlechtes neurologisches Endergebnis (Outcome) nach länger dauernde Hypothermie gegenüber Normothermie [5].

In den Empfehlungen der Brain Trauma Foundation [6] und des Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI [7] ist eine hypotherme Therapie unter den Behandlungsmöglichkeiten zur Senkung eines erhöhten intrakraniellen Druckes (ICP) nach Schädel-Hirn-Trauma verzeichnet. Neueren Umfragen zufolge ist die Anwendung von „Kühlung“ nach Schädel-Hirn-Verletzungen außerdem weit verbreitet [8, 9]. Jedoch kann ein Absenken der Körpertemperatur auch negative Effekte haben [10 - 15]. Angesichts der neuen Erkenntnisse soll diese Mitteilung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI den gegenwärtigen Kenntnisstand für das Management einer Hypothermie bei erwachsenen Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma skizzieren.

### **Definition und pathophysiologische Aspekte der Zerebroprotektion durch Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma**

Eine nach Trauma induzierte Hypothermie soll die durch die Verletzung ausgelösten Prozesse sekundärer Schädigung verringern. Das Prinzip hypothermer Neuroprotektion basiert auf einer stärkeren Reduktion energieverbrauchender gegenüber energiesynthetisierender Vorgänge im Gehirngewebe [16, 17]. Durch die Reduktion des Substrat- und Sauerstoffverbrauchs soll der zerebrale Metabolismus einer reduzierten Versorgung angepasst und energieabhängige biochemische Schädigung gemindert werden [14, 17 - 19]. Nach einem Schädel-Hirn-Trauma wird klinisch eine Temperatur von 36 - 34 °C, definiert als milde, bzw. von 33 - 29 °C, definiert als

moderate Hypothermie, angestrebt [20]. Tiefere Temperaturen werden wegen der Zunahme kritischer Nebenwirkungen selten verwendet [14, 16, 19, 21].

### **Effekte auf den zerebralen Metabolismus und die zerebrale Durchblutung**

Bei gesunden sedierten, paralysierten und beatmeten Säugetieren führt eine milde bis moderate Hypothermie in Abhängigkeit von ihrem Ausmaß und der Gehirnregion zu einer Reduktion der metabolischen Rate für Sauerstoff, Glukose und Laktat [22 - 24]. Die Ursache hierfür ist eine Suppression des Funktions- und Strukturstoffwechsels. Eine zerebrale Temperaturreduktion um 10 °C geht in Abhängigkeit von der hirnelektrischen Aktivität mit einem zwei- bis vierfach geringeren Sauerstoffverbrauch einher [17, 20]. Die Gehirndurchblutung ändert sich unter Hypothermie weniger als der zerebrale Stoffwechsel [25], wobei es variierende Befunde über regionale zerebrale Blutflüsse gibt [17]. Der zerebrale Blutfluss ist funktionell von der zerebrovaskulären Autoregulation abhängig. Es ist aber unbekannt, wie die zerebrale Autoregulation unter Hypothermie bei Schädel-Hirn-Trauma beeinflusst wird. Allenfalls sind Analogschlüsse aus Untersuchungen an Patienten mit ischämischem Gehirnsult möglich. Hier zeigte sich, dass unter Führung des Säuren-Basen-Haushalts nach Alpha-stat-Regime bei moderater Hypothermie die statische zerebrale Autoregulation erhalten blieb [26]. Die bisher beschriebenen Effekte sind jedoch nur für eine kurzzeitige Temperatursenkung von weniger als 3 Stunden Dauer gesichert, für eine länger dauernde Hypothermie sind die Befunde widersprüchlich [17].

Nach Schädel-Hirn-Verletzungen sind die periläsionalen Gehirnbezirke des traumatischen oder hypoxisch-ischämischen Penumbra sehr vulnerabel und werden am meisten von sekundären Insulten und dem therapeutischen Vorgehen beeinflusst [19, 27, 28]. In sedierten, paralysierten Säugern kann eine postinsult induzierte Hypothermie die sekundäre Reduktion von Energieträgern und die

Formation von Laktat in Regionen mit Sauerstoff-Glukose Deprivationen verringern [17, 19]. Durch die Ökonomisierung des Metabolismus zeigen sich eine geringere Ausprägung von Laktatazidose [12], Blut-Hirn-Schrankenstörung [29], Hirnödembildung [30, 31] und Zelltod [32]. Nach Beendigung der Hypothermie muss das Wiedererwärmen für den Erhalt der neuroprotektiven Effekte unter einem der Stoffwechselfaktor adäquaten zerebralen Perfusionsdruck (CPP) erfolgen [33, 34]. Zur Abschätzung der zu erwartenden Steigerung des ICP wurde klinisch vorgeschlagen, die Zunahme des ICP unter Hypothermie in einem Hypoventilationsversuch bei beatmeten Patienten zu ermitteln [35]. Dieses Vorgehen beruht auf den Daten einer Studie, in der Hypothermie und Hyperventilation den ICP bei schädel-hirn-traumatisierten Patienten gleichermaßen reduzierten [35]. So nahm der ICP parallel zu einer Verringerung des  $\text{paCO}_2$  um  $3,4 \pm 2,0$  mm Hg pro 1 Grad Celsius Temperaturreduktion bis in einen Bereich von 31 - 33 °C ab, was im umgekehrten Fall bei Wiedererwärmen analog gelten könnte.

### **Wirkungen auf sekundär zellschädigende**

#### **Prozesse**

Bei Schädel-Hirn-Verletzungen entstehen durch die Destruktion von Gehirnzellen und dem Funktionsverlust energieabhängiger Ionenpumpen supraphysiologisch hohe Spiegel exzitatorischer Neurotransmitter im interstitiellen Raum [19, 36]. Diese führen zu einer Überstimulation postsynaptischer Rezeptorsysteme und dadurch zu einem exzessiven Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Na}^+$ -Ionen nach intrazellulär. Als Folge werden zellschädigende Prozesse bis hin zum Zelltod initiiert [19]. Trotz unzureichendem Wissen um die exakten hypothermen Effekte in diesem komplexen Geschehen [14] ist bekannt, dass Hypothermie die ischämischen Depolarisationen [37], den intrazellulären Kationeninflux [38] und die Induktion proinflammatorischer Zytokine reduziert [18, 31]. Es kommt zu einer geringeren Lyse von Zellstrukturen und Organellen [39]. Hypothermie mindert die

Aktivierung kataboler Enzymsysteme wie Proteasen, Lipidperoxidasen und Phospholipasen, was mit der Reduktion toxischer Metabolite wie freier Radikale oder reaktiver Sauerstoffspezies verbunden ist [30]. Neue Befunde implizieren auch, dass Hypothermie nicht nur den nekrotischen, sondern auch den apoptotischen Zelluntergang verringert [32, 40] und auf transkriptionaler Ebene mit der Regulation von Genen [41] interferiert.

### **Erholung im Tiermodell**

In zahlreichen Tiermodellen führte eine Hypothermie zu einer Reduktion der Mortalität und einer Besserung von Verhaltensdefiziten nach Schädel-Hirn-Verletzungen [34, 42 - 48]. Für eine bessere Erholung entscheidend war die Temperatursenkung vor irreversibler Schädigung [46] und eine ausreichende Dauer und Tiefe der Hypothermie in Abhängigkeit von der Zeit nach Verletzung [17]. Bei nicht ausreichender Stressabschirmung [49] sowie bei steigendem Alter der Tiere [17, 50] kam es jedoch durch Hypothermie nicht immer zu einer besseren Erholung. Nach Beendigung einer Hypothermie konnten inadäquate Reperfusion, Hyperämie oder andere Sekundärinsulte das Endergebnis wieder verschlechtern [33, 34, 51].

### **Klinische Studienlage**

Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen Studien, die nach hypothermer Therapie die Mortalität und das neurologische Endergebnis analysieren und Studien, die nur einzelne physiologische Parameter betrachten. Angesichts der nicht geklärten Bedeutung der Veränderung einzelner Variablen auf das Endergebnis werden letztere Studien [12, 35, 52 - 67] nur tabellarisch zusammengefasst (Tab. 1a, b, c, d) und hier nicht weiter diskutiert. Die Analysen klinischer Studien mit Beurteilung des Endergebnisses [2, 15, 30, 68 - 83] sind erschwert durch heterogene Studienprotokolle mit Variationen in der Patientenrekrutierung, Tiefe, Zeitfenster bis zur Induktion und Dauer der Hypothermie, Prozedere des Kühlens und Wiedererwärmens, evaluierten Para-

metern, der Begleittherapie und therapeutischen Zielgrößen sowie der Beurteilung des neurologischen Endergebnisses (Tab. 2 - 3). Einigen Publikationen fehlen determinierende Informationen wie Charakterisierung von Begleitverletzungen, prähospitalem Vorgehen, Temperatur bei Aufnahme, operativer oder intensiv-medizinischer Therapie und Nebenwirkungen der Hypothermie. Häufig ist auch der Ort der Temperaturmessung bzw. die alleinige Orientierung der Untersuchung an der Körperkerntemperatur diskussionswürdig. Gerade bei neurochirurgischen Patienten „hinkt“ bei rascheren Temperaturänderungen die Harnblasentemperatur aber der ösophagealen Temperatur und vielmehr der Gehirntemperatur „hinterher“ [84, 85]. Auch liegt die zerebrale Temperatur nach Schädel-Hirn-Trauma oft höher als die systemische [63, 64, 66, 86]. Solange die Gehirn- und Körperkerntemperaturen nach zerebralem Trauma in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere korrelieren, werden im Gehirn im Mittel um 0,5 - 2,1 °C höhere Temperaturen gemessen [63, 64, 66]. Außerdem ist im Gehirn selbst von größeren Temperaturgradienten auszugehen [17, 87].

#### **Die Multizenter-Studie (National Acute Brain Injury Study - Hypothermia (NABISH)) von Clifton und Mitarbeitern**

Im Februar 2001 publizierten Clifton und Mitarbeiter [2] ihre Multizenterstudie, die bei nahezu 400 schädel-hirn-traumatisierten Patienten nach stratifizierter Randomisierung die Effekte einer innerhalb von 8 Stunden nach Verletzung induzierten Hypothermie des Körperkerns von 33 °C und 48 Stunden Dauer gegenüber einer normothermen Behandlung untersuchte (Tab. 2a). Die Autoren konnten sechs Monate nach Schädel-Hirn-Trauma an 368 analysierbaren Patienten keine Unterschiede aufgrund der Therapie nachweisen: Ein schlechtes Endergebnis (poor Outcome, definiert als schwere Invalidität oder vegetativer Status) und der Tod wurden in je etwa 57% der Patienten und eine Erholung (good Outcome, definiert als geringe bis mäßige Invalidität) in je etwa 43% ermittelt. Die

hypothermen Patienten zeigten zwar in den ersten 96 Stunden nach Trauma weniger Anstiege des ICP über 30 mm Hg, das Wiedererwärmen am dritten Tag erforderte aber mehr Interventionen zur Verhinderung einer pathologischen Steigerung des ICP. Der CPP ist nur in den ersten 24 Therapiestunden bei Hypothermie höher.

Für diese Ergebnisse wurden von Clifton et al. [68 - 70] (Tab. 2a, b) in mehreren retrospektiven Analysen verschiedene Faktoren identifiziert, die letztendlich zu erheblichen Einschränkungen in der Studieninterpretation führten. So wurde betont, dass die Analyse über alle Patienten mit hypothermer Körpertemperatur unter 35 °C bei Krankenhausaufnahme mit ungünstigerem neurologischem Endergebnis verbunden war [69]. Dies stimmt mit Publikationen überein, die zeigten, dass Faktoren, die zu einem schlechten Ergebnis nach Schädel-Hirn-Trauma oder schweren Verletzungen führen [6, 88, 89], bei Patienten mit hypothermer Temperatur bei Aufnahme häufiger anzutreffen waren. Angeschuldigt wurden hierfür ein höheres Alter, schwerer Verletzungsgrad und häufigere prähospitaler Hypotensionen sowie ein positiver Test für Alkohol im Blut, Unfall im Winter und größerer prähospitaler Volumenbedarf [2, 69]. Im weiteren zeigten Clifton und Mitarbeiter auch, dass in der Untergruppe der Patienten mit hypothermer Körpertemperatur bei Aufnahme und einem Alter von 45 Jahre oder jünger, mehr Patienten nach Randomisierung zur Normothermie ein schlechteres neurologisches Endergebnis hatten als die Patienten in der Hypothermiegruppe [69]. Die retrospektive Analyse der Patienten mit hypothermer Temperatur bei Aufnahme kann jedoch nicht klären, ob zum einen das bessere Endergebnis nach Beibehaltung der Hypothermie ein vorteilhafter Effekt der zeitlich frühen Temperaturreduktion ist oder ob bei schlechterer neurologischer Erholung die ursprünglich hypothermen Patienten aufgrund des Randomisierungsplans spontan erwärmt und normotherm weiterbehandelt wurden [69]. Darüber hinaus ergab der Vergleich der Zentren, dass Kliniken mit geringer Pati-

Tabelle 1a: Studien zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>The Effect of Hypothermia on the Incidence of Delayed Traumatic Intracerebral Hemorrhage</p> <p>Resnick DK et al. [52] <i>Neurosurgery</i> 1994</p>	<p>36 Patienten, 16 – 75 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 8, randomisiert</p> <p><b>HYPOTHERMIE-Patienten</b> Ziel-Temperatur: 32 - 33 °C in 6 Stunden nach Trauma Kühl-Dauer: 24 Stunden Messort: lateraler Ventrikel Kühl-Modus: Kühl-Decken / Magenspülung mit eiskaltem Kochsalz</p>	<p><b>Gerinnung</b> beurteilt über 2 Tage</p> <p><b>KEINE UNTERSCHIEDE in der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombozytenzahl und der Inzidenz an verzögert auftretenden intrakraniellen Blutungen.</b></p>
<p>Cerebrospinal Fluid and Plasma Nitrite and Nitrate Concentrations after Head Injury in Humans</p> <p>Clark RSB et al. [53] <i>Crit Care Med</i> 1996</p>	<p>15 Patienten, 16 – 75 Jahre, Glasgow Coma Scale 3–7, randomisiert</p> <p><b>HYPOTHERMIE-Patienten</b> Ziel-Temperatur: 32 °C in 6 Stunden nach Trauma Kühl-Dauer: 24 Stunden Messort: lateraler Ventrikel</p>	<p><b>Liquor – und Plasmakonzentrationen von Nitrit und Nitrat</b> beurteilt über 2 Tage</p> <p><b>KEINE UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Höhere Liquor-Konzentrationen von Nitrit und Nitrat bei Patienten die versterben als bei denen, die überleben. Plasma-Nitrit und –Nitrat und die Verletzungsschwere korrelieren mit den Liquorspiegeln, nicht aber der zerebrale Blutfluss oder die Differenz von arterio-jugularvenösem Sauerstoffgehalt. Die Hypothermie-Patienten haben niedrigere Glasgow-Coma-Scale-Werte bei Aufnahme.</p>
<p>Moderate Hypothermia in Patients with Severe Head Injury: Cerebral and Extracerebral Effects</p> <p>Metz C et al. [12] <i>J Neurosurg</i> 1996</p>	<p>10 Patienten, 10 – 62 Jahre, Glasgow Coma Scale 3-7, Verlaufsbeobachtung</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 32,5 - 33 °C Kühl-Dauer: 24 Stunden Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: Pulmonalis-Katheter</p>	<p><b>Zerebrale Hämodynamik und Metabolismus</b> beurteilt über 4 Tage</p> <p><b>Reduktion des zerebralen Sauerstoff-Metabolismus und des erhöhten intrakraniellen Drucks, Normalisierung des Laktat-Metabolismus.</b></p> <p><b>Extrazerebrale Hämodynamik, Gerinnung und Organfunktionen</b> beurteilt über 4 Tage</p> <p><b>Initial Reduktion des systemischen Sauerstoffverbrauchs und des kardialen Index. Reduktion des Quotienten PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> in der Spätphase und Verbleib auf niedrigem Niveau bis 72 h nach Erwärmen. Reduktion der Thrombozyten bis 24 h nach Erwärmen. Reduktion der Kreatininclearance in der Spätphase und Steigerung der Serumlipase; Normalisierung beider bis 72 h nach Erwärmen.</b></p>
<p>Comparative Effects of Hypothermia, Barbiturate, and Osmotherapy for Cerebral Oxygen Metabolism ...</p> <p>Nara I et al. [54] <i>Acta Neurochir Suppl</i> 1998</p>	<p>23 Patienten, 10 – 62 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>&lt;</math> 8, Vergleich im Verlauf</p> <p><b>„TEMPERATUR“-Patienten</b> Patienten mit 38°C, 36 - 37,9°C und 34 - 35,9 °C, <math>&lt;</math> 33,9°C Messort: Bulbus Venae jugularis internae</p>	<p><b>Barbiturate versus Osmotherapie versus Hypothermie bei Patienten mit unterschiedlicher Temperatur</b></p> <p><b>Mit zunehmender Temperaturreduktion sinkt der intrakranielle Druck, der zerebrale Perfusionsdruck steigt und die endexpiratorische Kohlendioxidspannung nimmt tendenziell ab.</b></p> <p>Die „Temperatur“-Patienten haben häufiger „abnormale“ intrakranielle und zerebrale Perfusionsdrücke als normotherme, mit Barbituraten oder Osmotherapie behandelte Patienten.</p>
<p>Selection of Severely Head Injured Patients for Mild Hypothermia Therapy</p> <p>Shiozaki T et al. [55] <i>J Neurosurg</i> 1998</p>	<p>62 Patienten, 15 – 71 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>&lt;</math> 8, trotz Schädel-Hirn-Trauma-Therapie intrakranieller Druck <math>&gt;</math> 20 mm Hg, Vergleich im Verlauf</p> <p>Unterteilung in Patienten mit extrazerebralem Hämatom, fokaler zerebraler Läsion und diffuser Hirnschwellung</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 33,5 - 34,5 °C Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: lateraler Ventrikel</p>	<p><b>Erholung 6 Monate nach Trauma</b></p> <p>Die Effektivität der Hypothermie hängt vom Glasgow Coma Score bei Aufnahme ab. In mehr als 50% der Patienten kann die Hypothermie einen erhöhten intrakraniellen Druck (20 - 40 mm Hg) kontrollieren; die intrakranielle Drucksteigerung und die Mortalität korrelieren.</p> <p><b>Bei fokaler zerebraler Läsion kann die Hypothermie in 85% der Patienten den intrakraniellen Druck kontrollieren. Die Erholung hängt von der Anzahl der verletzten zerebralen Lobuli ab.</b></p> <p><b>Bei extrazerebralem Hämatom mit einer Mittellinien-Verschiebung von 9-12 mm im Computertomogramm kann die Hypothermie den intrakraniellen Druck bei 89% der Patienten kontrollieren, nicht aber bei einer Verschiebung <math>\geq</math> 13 mm. Die Erholung korreliert mit der beschriebenen Größe der Mittellinien-Verschiebung.</b></p> <p><b>Bei diffuser Hirnschwellung kann die intrakranielle Drucksteigerung durch die Hypothermie nicht verringert werden.</b></p>

Tabelle 1b: Studien zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Experience with Prolonged Induced Hypothermia in Severe Head Injury</p> <p>Bernard S et al. [56] Crit Care 1999</p>	<p>43 Patienten, 16 – 75 Jahre, Glasgow Coma Scale 3 – 8</p> <p>Hypothermie bei neurologischer Verschlechterung / fehlender Besserung unter Therapie / erwarteter lebensbedrohlichem Gehirnoedem</p> <p><u>HYPOTHERMIE-Patienten</u> Ziel-Temperatur: 31 - 33 °C Kühl-Dauer: 2 bis 19 Tage, Stop bei Besserung Bewusstsein, frustrierender Therapie oder weiterer Verschlechterung Messort: Rektum Kühl-Modus: Eis-Packungen / Oberflächenkühlung</p>	<p><u>Erholung bis Krankenhaus-Entlassung</u></p> <p>40% der Patienten hatten „gute Erholung“.</p> <p>Eine Langzeittherapie mit Hypothermie über mehr als 14 Tage Dauer war unter intensivmedizinischer Behandlung möglich.</p> <p><u>Komplikationen bei Langzeit-Hypothermie</u> Entwicklung einer Pneumonie in 45% Aufreten eines Sepsis-ähnlichen Syndroms in 9% Thrombozytopenie in 30%</p> <p>Notwendigkeit parenteraler Ernährung bei 53% der Patienten</p>
<p>Continuous Monitoring of Brain Tissue Oxygen Pressure in Patients with Severe Head Injury ...</p> <p>Zhi DS et al. [57] Surg Neurol 1999</p>	<p>14 Patienten, 21 – 73 Jahre, Glasgow Coma Scale ≤ 8, Verlaufsbeobachtung</p> <p><u>HYPOTHERMIE-Patienten</u> Ziel-Temperatur: 31,5 - 35,9 °C Kühl-Dauer: 48 - 72 Stunden Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: frontal, gesunder Cortex</p>	<p><u>Gehirngewebe-Sauerstoffspannung</u> beurteilt über 72 Stunden - Bezug zu Erholung 6 Monate nach Trauma</p> <p>Verbesserung der Gehirngewebesauerstoffspannung und Verringerung des erhöhten intrakraniellen Drucks durch Hypothermie.</p> <p>Niedrige zerebrale Sauerstoffspannungswerte korrelieren mit schlechter Erholung 6 Monate nach Trauma.</p>
<p>Continuous Monitoring of Cerebrospinal Fluid Acid-Base Balance and Oxygen Metabolism in Patients with Severe Head Injury ...</p> <p>Shiogai T et al. [58] Acta Neurochir Suppl 1999</p>	<p>5 Patienten, 10 – 62 Jahre, Glasgow Coma Scale ≤ 8, Verlaufsbeobachtung</p> <p><u>HYPOTHERMIE-Patienten</u> Ziel-Temperatur: 35 - 36°C Messort: Bulbus Venae jugularis internae</p>	<p><u>Säure-Basen-Haushalt im Liquor bei Hyperventilation und Hypothermie</u> während Intensivtherapie</p> <p><u>Hypothermie:</u> Negative, zum Teil schwache Korrelationen zwischen Bulbus-Temperatur und pH-Werten des Liquors sowie der zerebralen Sauerstoffsättigung</p> <p>Die regionalen zerebralen und jugular-venösen Werte der Sauerstoffspannung liegen innerhalb des Referenzbereichs (55-75%) oder zeigen hyperämische Abläufe (&gt;80%).</p> <p>Hyperventilation: Verringerte endexpiratorische Kohlendioxidwerte korrelieren nicht immer mit einer Zunahme der pH-Werte bzw. der Reduktion des Kohlendioxids im Liquor.</p>
<p>Changes in Left Ventricular Performance in Patients with Severe Head Injury during and after Mild Hypothermia</p> <p>Kuwagata Y et al. [11] J Trauma 1999</p>	<p>7 Patienten, 15 – 70 Jahre, Glasgow Coma Scale 4-8, Verlaufsbeobachtung</p> <p><u>HYPOTHERMIE</u> Ziel-Temperatur: 33,5 - 34,5 °C Kühl-Dauer: 48 Stunden Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: Blase Erwärmen: 35,5 - 36,5°C für 24 h</p>	<p><u>Kardiale Parameter</u> nach Echokardiographie</p> <p>Reduktion des kardialen Index (vor allem infolge Reduktion der Herzfrequenz) und des linksventrikulären diastolischen Index</p> <p>Reduktion des linksventrikulären systolischen Index bis in die Phase des Erwärmens; Verlängerung der linksventrikulären Ejektionszeit</p> <p>Temperatur-abhängige Verkürzung der frühen diastolischen Füllung und der diastolischen Einflusszeit</p> <p>Überwiegen negativ chronotroper Effekte</p>
<p>Characteristics of Infection and Leukocyte Count in Severely Head-Injured Patients Treated with Mild Hypothermia</p> <p>Ishikawa KT et al. [59] J Trauma 2000</p>	<p>41 Patienten, 15 – 71 Jahre, Glasgow Coma Scale &lt; 8, erhalten bei intrakraniellem Druck &gt; 20 mm Hg unter Barbituraten Hypothermie</p> <p>in retrospektivem Vergleich zu</p> <p>25 Patienten, behandelt mit hoch dosierten Barbituraten</p> <p>und 25 Patienten ohne Barbiturattherapie</p> <p><u>HYPOTHERMIE</u> Ziel-Temperatur: 33,5 - 34,5 °C Kühl-Dauer: ≥ 48 Stunden Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: lateraler Ventrikel</p>	<p><u>Infektionen</u></p> <p>Keine Unterschiede in der Inzidenz von Pneumonien oder Meningitis zwischen den verschiedenen behandelten Patienten.</p> <p>Hypothermie-Patienten zeigen eine größere Inzidenz an Bakteriämien und höhere Schweregrade der Pneumonie.</p> <p>Hypothermie-Patienten haben niedrigere Werte an Leukozyten-, Lymphozyten- und Neutrophilen.</p> <p>Initial sind bei den Hypothermie-Patienten die intrakraniellen Druckwerte am höchsten und die Verletzungen des Gehirns schwerer als bei den anderen Patienten.</p>

Tabelle 1c: Studien zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Relationship between Intracranial Pressure, Mild Hypothermia and Temperature-Corrected PaCO<sub>2</sub> in Patients with Traumatic Brain Injury</p> <p>Vigue B et al. [35] <i>Intensive Care Med</i> 2000</p>	<p><u>20 Patienten, 16 - 38 Jahre</u> <u>Glasgow Coma Scale &lt; 8</u> <u>vergleichende Beobachtung</u> <u>während Intensivtherapie</u></p> <p><b>HYPOTHERME PHASE</b> Ziel-Temperatur: 31 - 33 °C Messort: Rektum Kühl-Modus: Eis-Packungen / Oberflächenkühlung</p>	<p><b>Zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung:</b> <b>Normokapnie - Normothermie versus Hypokapnie -Normothermie versus Hypokapnie - Hypothermie und Normokapnie -Hypothermie</b></p> <p>Reduktion der arteriellen Kohlendioxidspannung durch Hypothermie beträgt 3,4 ± 2 mm Hg pro °C.</p> <p><b>Zerebraler Perfusionsdruck und Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media hängen von der (Temperatur-korrigierten) Kohlendioxidspannung, nicht aber von der Körperkern-Temperatur ab.</b></p> <p><b>Jugularvenöse Sauerstoffsättigung (SjvO<sub>2</sub>) und arterio-jugularvenöse Differenz an Sauerstoffgehalt (AVjDO<sub>2</sub>) sind sowohl von der (Temperatur-korrigierten) Kohlendioxidspannung als auch von der Kerntemperatur abhängig.</b> <b>SjvO<sub>2</sub> ist unter Hypokapnie-Hypothermie höher und AVjDO<sub>2</sub> niedriger als unter Hypokapnie-Normothermie.</b></p> <p>Die Reduktion des intrakraniellen Drucks durch Hypokapnie bei Hyperventilation ist der Reduktion durch Hypothermie vergleichbar.</p>
<p>Neurochemical Monitoring in the Management of Severe Head-Injured Patients with Hypothermia</p> <p>Yamaguchi S et al. [60] <i>Neurol Res</i> 2000</p>	<p><u>6 Patienten, 18 - 83 Jahre,</u> <u>Glasgow Coma Scale ≤ 5,</u> <u>Verlaufsbeobachtung</u></p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 32 °C Kühl-Modus: Kühl-Decken / Oberflächenkühlung</p>	<p><b>Neurotransmitter im Zerebrum</b></p> <p><b>Im Mikrodialysat sind die Konzentrationen von Glutamat und NO<sub>2</sub> bei 32-36 °C niedriger als bei 37-40 °C.</b></p> <p><b>Die Konzentrationen von Glutamat und Aspartat im Mikrodialysat und jugularvenösen Blut sind bei zerebralem Perfusionsdruck (CPP) &gt; 60 mm Hg niedriger als bei CPP &lt; 60 mm Hg; im Liquor sind sie bei einem CPP von 40-60 mm Hg geringer.</b></p> <p><b>Im Liquor und Mikrodialysat sind die Glutamatwerte bei einer jugularvenöser Sauerstoffsättigung von 65-80% niedriger als ausserhalb dieses Bereichs.</b></p> <p>Im Mikrodialysat zeigen sich höhere Konzentrationen und stärkere Fluktuationen an Glutamat und Aspartat als im Liquor oder jugularvenösen Blut.</p>
<p>Hypophosphatemia and Hypomagnesemia Induced by Cooling in Patients with Severe Head Injury</p> <p>Polderman KH et al. [13] <i>J Neurosurg</i> 2001</p>	<p><u>41 Patienten, 16 - 73 Jahre,</u> <u>Glasgow Coma Scale ≥ 3,</u> <u>bei intrakraniellem Druck</u> <u>&gt; 20 mm Hg unter Schädel-Hirn-Trauma-Therapie / Barbituraten</u></p> <p>erhalten 20 Patienten</p> <p><b>zusätzlich HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 32 °C Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: Rektum</p>	<p><b>Serumelektrolyte und Urinproduktion</b></p> <p><b>Reduktion der Magnesium-, Phosphat-, Kalzium- und Kaliumspiegel durch Hypothermie und Verbleib auf erniedrigtem Niveau trotz supplementierender Therapie.</b></p> <p><b>In der Phase des Kühlens nimmt die Urinproduktion und die Exkretion von Magnesium, Phosphat und Kalium zu; nach Erreichen der Zieltemperatur sinkt die Urinproduktion auf das Niveau vor Kühlung. Die Elektrolyte steigen unter Supplementierung etwas an.</b></p> <p>Die intrakranielle Hypertension wird überwiegend durch die Hypothermie kontrolliert.</p>
<p>Reversible Hypophosphatemia during Moderate Hypothermia Therapy for Brain-Injured Patients</p> <p>Aibiki M et al. [10] <i>Crit Care Med</i> 2001</p>	<p><u>22 Patienten, 27 - 46 Jahre,</u> <u>Glasgow Coma Scale ≤ 8,</u> <u>davon 7 Patienten Normothermie</u></p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 35 - 36°C Kühl-Dauer: 3 - 4 Tage Messort: Tympanon / Bulbus Venae jugularis internae Kühl-Modus: Oberflächen-Kühlung</p>	<p><b>Serumphosphat</b></p> <p><b>Phosphatwerte sind bei Hypothermie niedriger als bei Normothermie; initial kommt es zu Reduktion von Phosphat und Kalium, später noch unter Hypothermie wieder zum Anstieg.</b></p> <p><b>Das Verhältnis von Kalzium zu Phosphat ist bei unveränderten Kalziumspiegeln während der Hypothermie hoch.</b></p> <p><b>Die Flüssigkeitsbilanz ist in der Phase des Wiedererwärmens geringer als während der Hypothermie.</b></p> <p><b>Das Phosphat und die Herzfrequenz sind während des Erwärmens und nach Wiedererwärmen höher als während der Hypothermie.</b></p>
<p>Pupillary Abnormality on Admission and Brain Bulging During Surgery as Unfavourable Predictors in Patients Treated with Hypothermia ...</p> <p>Matsumae M et al. [61] <i>Acta Neurochir</i> 2001</p>	<p><u>81 Patienten, 3 - 70 Jahre</u> <u>Glasgow Coma Scale 3 - 8,</u> <u>retrospektive Analyse</u></p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 32 - 34 °C Kühl-Modus: Kühl-Decken / nasogastrische Lavage Messorte: rektal, Blase, Tympanon, Kortex, Ventrikel</p>	<p><b>Erholung 6 Monate nach Trauma</b></p> <p><b>Regressionsanalysen zeigen, dass trotz hypothermer Therapie Pupillenabnormalitäten bei Aufnahme sowie eine Protrusion des Gehirns während neurochirurgischer Eingriffe ungünstige prognostische Bedeutung für die Erholung haben.</b></p>

Tabelle 1d: Studien zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Delayed Hemispheric Neuronal Loss in Severely Head-Injured Patients</p> <p>Shiozaki T et al. [62] <i>J Neurotrauma</i> 2001a</p>	<p>17 Patienten, &gt; 10 Jahre, Glasgow Coma Scale &lt; 8, trotz hoch dosierten Barbituraten intrakranieller Druck &gt; 20 mm Hg, Verlaufsbeobachtung</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 33,5 - 34,5 °C Kühl-Dauer: 48 Stunden oder länger bei Bedarf Kühl-Modus: Kühl-Decken Messort: lateraler Ventrikel</p>	<p><b>Verzögerter Hörverlust</b></p> <p>Alle Patienten überlebten länger als 1 Jahr.</p> <p>Retrospektiv benötigten acht Patienten mit verzögertem Hörverlust eine längere Dauer der Hypothermie, um die intrakranielle Hypertension zu kontrollieren; sechs davon erholten sich trotz progressiv-atrophischer Veränderungen im kraniellen Computertomogramm „funktionell“.</p> <p>Fokale traumatische Gehirnverletzungen können bei entsprechendem Schweregrad verzögerte-hemisphärische Atrophien auslösen.</p>
<p>Effect of Hypothermia on Brain Tissue Oxygenation in Patients with Severe Head Injury</p> <p>Gupta AK et al. [63] <i>Br J Anaesthesia</i> 2002</p>	<p>30 Patienten, Glasgow Coma Scale &lt; 8, Verlaufsbeobachtung</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 33 °C Kühl-Modus: Luft-Kühlung / kalte Flüssigkeiten Messorte: Femoralarterie / Gehirngewebe</p>	<p><b>Gehirngewebe-Oxygenierung</b></p> <p>Unterhalb von 35°C kommt es zu einer Reduktion der Gehirngewebesauerstoffspannung, die unterhalb 34°C im Vergleich zu 37°C erheblich ist. Die arterielle Sauerstoffspannung nimmt unterhalb 37°C zu.</p> <p>Die in Femoralarterie und Gehirngewebe gemessenen Temperaturen korrelieren eng; bei einigen Patienten liegen die Gehirntemperaturen im Median um 0,4°C höher.</p>
<p>Relationship between Brain Temperature, Brain Chemistry, and Oxygen Delivery after Severe Human Head Injury: The Effect of Mild Hypothermia</p> <p>Soukop J et al. [64] <i>Neuro Res</i> 2002a</p>	<p>58 Patienten, &gt; 16 Jahre, Glasgow Coma Scale ≤ 8, bei intrakraniell Druck &gt; 20 mmHg unter Schädel-Hirn-Trauma-Therapie</p> <p>erhalten 33 Patienten</p> <p><b>zusätzlich HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 34 - 36 °C Kühl-Dauer: 48 Stunden oder länger bei Bedarf Kühl-Modus: Kühl-Decken / Eispackungen / Magenspülungen mit eiskaltem Wasser Messorte: Rektum / Gehirn</p>	<p><b>Gehirngewebe-Oxygenierung und Neurotransmitter</b></p> <p>Reduktion der Gehirngewebesauerstoff- und Gehirngewebe-kohlendioxidspannung sowie Zunahme des Gehirngewebe-pH unter Hypothermie</p> <p>Im Mikrodialysat zeigten sich unter Hypothermie eine Reduktion von Laktat und Glukose sowie eine Verringerung von Aspartat; Glutamat nimmt tendenziell ab.</p> <p>Bei 7 Patienten liegt eine „spontan“ hypotherme Gehirntemperatur (&lt; 36°C) für über 24 h nach Krankenhausaufnahme vor. Diese Patienten verstarben während der Intensivtherapie.</p>
<p>Thyroid Hormone Response to Moderate Hypothermia in Severe Brain Injury</p> <p>Meissner W et al. [65] <i>Intensive Care Med</i> 2003</p>	<p>28 Patienten, 16 - 75 Jahre, Glasgow Coma Scale &lt; 9, randomisiert</p> <p><b>HYPOTHERMIE-Patienten</b> Ziel-Temperatur: 32 - 33 °C innerhalb 8 h nach Trauma Kühl-Dauer: 24 - 48 Stunden Kühl-Modus: Kühl-Decken / Messorte: Rektum / Blase</p>	<p><b>Schilddrüsenhormone während der Hypothermie, nach Wiedererwärmen und 4 - 6 Tage später</b></p> <p>Keine Unterschiede zwischen hypotherm und normotherm behandelten Patienten</p> <p>Freies und gesamtes Trijodthyronin liegen knapp unterhalb des Referenzbereiches, während sich das reverse Trijodthyronin nahe an der oberen Grenze des Referenzbereichs befindet.</p>
<p>Optimal Temperature for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: Effect of Hypothermia on Intracranial Pressure, Systemic and Intracranial Hemodynamics, and Metabolism</p> <p>Tokutomi T et al. [66] <i>Neurosurgery</i> 2003</p>	<p>31 Patienten, 15 - 70 Jahre, Glasgow Coma Scale ≤ 5</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 33 °C für 48 - 72 Stunden Messorte: Rektum / Gehirn, subdural, intrazerebral / Bulbus Vena jugularis internae Kühl-Modus: Kühl-Decken / Oberflächenkühlung</p>	<p><b>Erholung 6 Monate nach Trauma</b></p> <p>Bei Kerntemperaturen unter 36°C sind arterielle Druckwerte &lt; 70 mm Hg, eine niedrige Sauerstoffabgabe &lt; 600 ml/min/m<sup>2</sup> und ein niedriger Sauerstoffverbrauch &lt; 170 ml/min/m<sup>2</sup> bei Patienten mit ungünstiger Erholung häufiger.</p> <p><b>Zerebrale und systemische Hämodynamik</b></p> <p>Der intrakranielle Druck sinkt deutlich bei Gehirntemperaturen unter 36°C; unterhalb 35°C tritt keine weitere Reduktion auf. Der zerebrale Perfusionsdruck zeigt maximale Werte bei 35-35,9°C; bei Temperaturen von 33°C fällt er weiter, bleibt aber &gt; 70 mm Hg. Intrakranielle Hypertension und jugularvenöse Desaturierung nehmen deutlich bei Gehirntemperaturen unter 36°C ab.</p> <p>Die kardiale Leistung und der Ruhe-Energieverbrauch sinken parallel zur Temperatur; Sauerstoffabgabe und -verbrauch fallen auf abnormal niedrige Werte bei Temperaturen unter 35°C.</p> <p>Die Gehirntemperatur liegt stets um 0,5 ± 0,3°C höher als die rektale und um 0,3 ± 0,3°C höher als die jugularvenöse Temperatur.</p>

**Tabelle 2a:** Die Multizenter-Studie von Clifton et al. zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma und retrospektive Folge-Publikationen.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Lack of Effect of Induction of Hypothermia After Acute Brain Injury</p> <p>prospektiv, multizentrisch</p> <p>Clifton GL, Miller ER, Choi SC et al. [2] New Engl J Med 2001</p>	<p>392 Patienten, 16 – 65 Jahre, Glasgow Coma Scale 3 – 8, randomisiert</p> <p>199 Patienten: Standard-Behandlung für Schädel-Hirn-Trauma* und Hypothermie 193 Patienten: nur „Standard“-Behandlung für Schädel-Hirn-Trauma*</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 33 °C innerhalb von 8 Stunden Kühldauer Induktion: innerhalb 6 Stunden nach Trauma Kühl-Dauer: 48 Stunden Temperatur-Messort: Blase Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Kissen</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 37° Körpertemperatur</p> <p>im Fall von Hypothermie bei Aufnahme: spontane Erwärmung auf 37°C im Studienzentrum</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 6 Monate nach Trauma 368 Patienten beurteilt nach dichotomem Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>KEIN UNTERSCHIED im OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>Medizinische Behandlung</b></p> <p>Hypothermie: höhere kumulative Flüssigkeitsbilanz, größerer Bedarf an Vasopressoren, weniger Bedarf an Vecuronium</p> <p><b>Komplikationen</b></p> <p>Hypothermie: mehr Tage mit Komplikationen, mehr Phasen von 2 Stunden Dauer und länger mit mittlerem arteriellem Druck &lt; 70 mm Hg, Bradykardie und Organversagen</p> <p>während Erwärmung an Tag 3: größerer Interventionsbedarf zur Beherrschung von Steigerungen des intrakraniellen Druckes</p> <p><b>Labor-Analysen</b></p> <p>Hypothermie: höhere pH-Werte in Blutgasanalysen, höhere Hämoglobin- und Hämatokritwerte, längere Prothrombin- und partielle Thromboplastinzeiten, weniger Thrombozyten und weiße Blutkörperchen; niedrigeres Serum-Kalium, mehr Patienten mit Kreatinin &gt; 2,5 mg/dl</p>
<p>Intercenter Variance in Clinical Trials of Head Trauma – Experience of the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia</p> <p>retrospektiv, Vergleich zwischen Kliniken; die an Multizenterstudie partizipierten</p> <p>Clifton GL, Choi SC, Miller ER et al. [68] J Neurosurg 2001</p>	<p>Analyse der Daten von 392 Patienten im Vergleich zwischen den Studien-Zentren.</p> <p><b>EVALUIERT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientendaten „vor Randomisierung“</li> <li>- kritische physiologische Parameter</li> <li>- Zielgrößen der Behandlung</li> <li>- unterschiedliche Methoden der Behandlung</li> </ul>	<p>Zentren mit geringer Patientenzahl erhöhen die Inter-Zentren-Varianz und verringern die Daten-Qualität erheblich.</p> <p><b>UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN FÜNF GRÖßTEN ZENTREN</b></p> <p>Grenzwerlige Differenzen im Outcome der mit Hypothermie behandelten Patienten (<math>p &lt; 0,054</math>) eventuell auch bedingt durch große Verteilungsunterschiede von Patienten mit Lebensalter &gt; 45 Jahre und hypothermer Körpertemperatur bei Hospital-Aufnahme.</p> <p>Unterschiede in der Inzidenz von Abfällen des mittleren arteriellen Drucks &lt; 70 mm Hg von Abfällen des zerebralen Perfusionsdrucks &lt; 50 mm Hg</p> <p>Unterschiede im zeitlichen Bedarf an Vasopressoren in h im mangelmäßigen Einsatz von Morphium im Prozentsatz von nicht ausreichend hydrierten Patienten</p>

**Tabelle 2b:** Die Multizenter-Studie von Clifton et al. zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma und retrospektive Folge-Publikationen.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Hypothermia on Admission in Patients with Severe Brain Injury retrospektiv, multizentrisch</p> <p>Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. (69) <i>J Neurotrauma</i>. 2002</p>	<p>Spezifische Analyse zu Auswirkungen hypothermer Körpertemperatur bei Krankenhaus-Aufnahme</p> <p><b>EVALUIERT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Outcome</li> <li>- Analyse von Faktoren, die mit hypothermer Körpertemperatur bei Aufnahme assoziiert waren             <ul style="list-style-type: none"> <li>- demographische Variablen</li> <li>- physiologische Parameter vor Aufnahme</li> <li>- Zeit von Verletzung bis Randomisierung</li> <li>- Variablen wie Verletzungsgrad, Jahreszeit, Befund des kranialen Computertomogramms</li> </ul> </li> </ul>	<p>102 Patienten haben bei Krankenhaus-Aufnahme eine Körpertemperatur <math>\leq 35^{\circ}\text{C}</math>, definiert als hypotherm.</p> <p><b>HYPOTHERMIE bei AUFNAHME und OUTCOME</b></p> <p>Randomisierung zu Normothermie ist für hypotherme Patienten mit schlechterem Outcome verbunden als für normotherme Patienten.</p> <p>Für Patienten mit Lebensalter <math>&gt; 45</math> Jahre führt die Randomisierung zu Hypothermie unabhängig von der Temperatur bei Aufnahme zu schlechterem Outcome und mehr medizinischen Komplikationen.</p> <p>Randomisierung zu Hypothermie bedeutet für hypotherme Patienten mit Lebensalter <math>&lt; 45</math> Jahre ein weniger schlechtes Outcome als Randomisierung zu Normothermie.</p> <p><b>FAKTOREN, die mit HYPOTHERMIE bei AUFNAHME VERBUNDEN waren</b> (nach Daten von 4 großen Zentren)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- höheres Lebensalter</li> <li>- Hypotension in der Prähospitalphase</li> <li>- größerer Flüssigkeitsbedarf in der Prähospitalphase</li> <li>- höherer Verletzungsgrad nach Injury Severity Score</li> <li>- positiver Blutsäurewert</li> <li>- Verletzung in den Wintermonaten (Oktober – März)</li> </ul>
<p>Fluid Thresholds and Outcome from Severe Brain Injury retrospektiv, multizentrisch</p> <p>Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS (70) <i>Crit Care Med</i> 2002</p>	<p>Spezifische Analyse zu Auswirkungen von Flüssigkeitsdefiziten und Schwellenwerten von Blutdruck, intrakraniellstem Druck und zerebralem Perfusionsdruck für eine Zeit von 96 Stunden nach Randomisierung</p> <p><b>EVALUIERT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bedeutung der einzelnen Parameter für das Outcome</li> <li>- Bedeutung der Einzelparameter nach Analyse von Kombinationseffekten mit logistischen Regressionsmodellen für das Outcome</li> </ul>	<p>Negative Flüssigkeitsbilanz von <math>-594\text{ ml}</math> war stets mit negativem Effekt für das Outcome unabhängig von anderen Variablen verbunden.</p> <p>Bedeutung einzelner Parameter mit <b>SCHWELLENWERT</b>, die mit schlechtem Outcome verbunden sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- arterieller Blutdruck <math>&lt; 70\text{ mm Hg}</math></li> <li>- intrakranieller Druck <math>&gt; 25\text{ mm Hg}</math></li> <li>- zerebraler Perfusionsdruck <math>&lt; 60\text{ mm Hg}</math></li> </ul> <p><b>Wichtigste Kriterien für das Outcome nach Wertung von Kombinationseffekten</b> (in Reihenfolge der Bedeutung)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glasgow Coma Score bei Aufnahme</li> <li>- Alter</li> <li>- mittlerer arterieller Druck <math>&lt; 70\text{ mm Hg}</math></li> <li>- negative Flüssigkeitsbilanz von mehr als <math>-594\text{ ml}</math></li> <li>- intrakranieller Druck <math>&gt; 25\text{ mm Hg}</math></li> </ul>

entenzahl die Inter-Zentren-Varianz erheblich steigerten und die Datenqualität verringerten [68]. Doch auch die Ergebnisse der fünf größten Zentren wiesen beträchtliche Differenzen im Hinblick auf das Studienziel auf: So ergab sich ein p-Wert knapp oberhalb von 0,05, wenn die hypotherm behandelten Patienten mit schlechtem neurologischem Endergebnis zwischen den Zentren verglichen wurden [68]. Dies könnte in Zusammenhang stehen mit deutlichen Unterschieden zwischen den Zentren in der Häufigkeit von arteriellen Druckabfällen unter 70 mm Hg und des CPP unter 50 mm Hg. In den retrospektiven Untersuchungen zeigten die Zentren Unterschiede im Einsatz von Vasopressoren, der Verwendung von Morphin und der Zahl unzureichend hydrierter Patienten. Es ist aber bekannt, dass gerade diese Faktoren das neurologische Endergebnis nach Schädel-Hirn-Verletzungen beeinflussen [6].

Die Studienauswertung und das Therapieprotokoll an sich wurden jedoch auch kritisiert [14]. So ist z.B. in der Auswertung unklar, welche Art von Begleittraumata oder Schädel-Hirn-Verletzungen die Patienten hatten und wie deren Versorgung und Verteilung in den Gruppen war. Im Studienprotokoll fehlen Definitionen für das Vorgehen in der Prähospital- und perioperativen Phase sowie während der Intensivbehandlung. Exemplarisch sei der Mangel eines standardisierten Prozederes für die Therapie mit Vasopressoren, Sedativa oder Volumenersatz genannt sowie die nur optionale Anlage eines zentralvenösen Katheters. Insbesondere unterschiedliche Vasopressoren haben aber variierende zerebrale Effekte. So können verschiedene Katecholamine bei vergleichbarer Stabilisierung des Blutdrucks nach Schädel-Hirn-Trauma unterschiedliche Auswirkung nicht nur auf den ICP [90], sondern auch auf den Gehirnmotabolismus [91] haben. Zu erheblichen Limitationen in der Aussagekraft der Studie trägt bei, dass zwar relativ homogen zwischen den Zentren eine am CPP ausgerichtete Therapie des Schädel-Hirn-Traumas angewandt wurde, aber der Definitionsmangel für die einzusetzenden Maßnahmen

zu unterschiedlicher Praxis an den verschiedenen Studienzentren führte. Ein häufig genannter Kritikpunkt ist auch das Fehlen der Messung der Gehirntemperatur und die exklusive Steuerung der Hypothermie über die Blasen-temperatur.

### **Das neurologische Endergebnis im Vergleich zwischen Hypo- und Normothermie in weiteren Studien**

Ein Überblick über die vorliegenden Studien mit Beurteilung des Endergebnisses der Patienten [15, 30, 71 - 83] erlaubt keine direkte Conclusio zu den Effekten einer hypothermen Therapie: die eine Hälfte der Studien zeigt eine Verbesserung des Endergebnisses durch die Hypothermie im Vergleich zu Normothermie, während die andere Hälfte keinen Unterschied nachweisen kann (Tab. 3a, b, c, d, e). Erfolgte die Zuteilung zu einer hypothermen Therapie nicht randomisiert, so wurde diese oft nach Ausschöpfung anderer Optionen als „Ultima Ratio“ bei nicht zu beherrschenden Anstiegen des ICP eingesetzt [78, 81]. Außerdem unterschieden sich die Studien zum Teil erheblich in der Dauer der Hypothermie: In einigen wurde diese abhängig von der klinischen Situation des einzelnen Patienten oder nach der Höhe des ICP variiert [55, 75, 77, 78, 80, 82, 83].

Anfang der 1990er Jahre ergab sich in Phase-II-Studien bei schwer schädel-hirn-traumatisierten Patienten eine Reduktion der Mortalität und ein besseres neurologisches Endergebnis nach einer 48 Stunden dauernden Hypothermie von 32 - 33 °C gegenüber Normothermie [71, 72]. Die Patientengruppen waren in den demographischen Daten, der Verletzungsschwere etc. vergleichbar. Schließlich zeigten einige Studien dann ein besseres Endergebnis, wenn durch die Hypothermie ein Anstieg des ICP über 15 - 20 mm Hg verhindert werden konnte [4, 55, 72, 77 - 79]. War die Erhöhung des ICP trotz schwerem Trauma eher gering ausgeprägt, so war kein Vorteil durch die hypotherme Therapie zu beobachten [15, 74]. Die mit diesen Studien durchgeführten Meta-Analysen kommen zu kontrollierten Aussagen: Die Cochrane Collabora-

Tabelle 3a: Hypothermie versus Normothermie nach Schädel-Hirn-Trauma in Studien mit Beurteilung des Outcome.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Effect of Mild Hypothermia on Uncontrollable Intracranial Hypertension after Severe Head Injury prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Shozaki T, Sugimoto H, Taneda M et al. [71] <i>J Neurosurg</i> 1993</p>	<p>33 Patienten, 17 – 57 Jahre, Glasgow Coma Scale 3, 8, intrakranieller Druck 20 - 40 mm Hg unter Schädel-Hirn-Traumathese und „Burst-Suppression“-Barbituraten, randomisiert</p> <p>17 Patienten: „Kontrolle“ / 16 Patienten: Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 33,5 - 34,5 °C für maximal 2 Tage / Stop bei keiner Reduktion des intrakraniellen Drucks</p> <p>Temperatur-Messort: Blase</p> <p>Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p>	<p><b>OUTCOME: 6 Monate nach Trauma</b> beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>WENIGER VERSTORBENE nach HYPOTHERMIE</b> und weniger nicht-kontrollierbare intrakranielle Drucksteigerungen als Todesursache.</p> <p>Keine Unterschiede bezüglich medizinischer Komplikationen</p>
<p>A Phase II Study of Moderate Hypothermia in Severe Head Injury prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Clifton GL, Allen S, Barron DA et al. [72] <i>J Neurotrauma</i> 1993</p>	<p>46 Patienten, 16 – 75 Jahre, Glasgow-Coma-Scale 4 - 7, randomisiert</p> <p>22 Patienten: Standard-Behandlung für Schädel-Hirn-Trauma / 24 Patienten: zusätzlich Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 32 - 33 °C über 48 Stunden</p> <p>Induktion: innerhalb 6 Stunden nach Trauma</p> <p>Temperatur-Messort: Rektum</p> <p>Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 37 °C</p>	<p><b>OUTCOME: 3 Monate nach Trauma</b> beurteilt nach dichotomen Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>Mehr Patienten mit „GUTEM OUTCOME“ im Vergleich zu „SCHLECHTEM OUTCOME“ durch Hypothermie</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Die Hypothermie-Patienten haben weniger epileptische Anfälle.</p> <p>Keine Unterschiede bezüglich medizinischer Komplikationen</p>
<p>Treatment of Traumatic Brain Injury with Moderate Hypothermia prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Mannix DW, Penrod LE, Kelsey SE et al. [73] <i>New Engl J Med</i> 1997</p>	<p>82 Patienten, 16 – 75 Jahre, randomisiert in Blöcken nach Glasgow-Coma-Scale 3 - 4 und 5 - 7 bei Aufnahme</p> <p>42 Patienten: Behandlung nach Guidelines für Schädel-Hirn-Trauma / 40 Patienten: zusätzlich Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 32 - 33 °C über 24 Stunden</p> <p>Induktion: innerhalb 6 Stunden nach Trauma</p> <p>Temperatur-Messort: Rektum</p> <p>Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken und nasogastrische Lavage mit eiskaltem Kochsalz</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 37 - 38,5 °C</p> <p>im Fall von Hypothermie bei Aufnahme: passive Erwärmung über 12 Stunden</p>	<p><b>OUTCOME: 6 und 12 Monate nach Trauma</b> beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p>Patienten mit Glasgow-Coma-Scale 5 - 7 und Hypothermie</p> <p>Ohne Berücksichtigung bestehender Verletzungen Verbesserung des Outcome zu allen beurteilten Zeitpunkten</p> <p>Bei Berücksichtigung bestehender Verletzungen <b>KEIN UNTERSCHIED im OUTCOME nach 12 MONATEN</b></p> <p>Patienten mit Glasgow-Coma-Scale 3 - 4 und Hypothermie Keine Verbesserung des Outcome</p> <p>Keine Unterschiede bezüglich medizinischer Komplikationen</p>

Tabelle 3b: Hypothermie versus Normothermie nach Schädel-Hirn-Trauma in Studien mit Beurteilung des Outcome.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Little Benefit from Mild Hypothermia Therapy for Severely Head Injured Patients with Low Intracranial Pressure</p> <p>prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Shozaki T, Kato D, Taneda M et al. [74] J Neurosurg 1999</p>	<p>16 Patienten, 18 - 73 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 8, intrakranieller Druck <math>&lt;</math> 20 mmHg unter Schädel-Hirn-Traumata- Therapie und hoher Barbituratdosis, randomisiert</p> <p>8 Patienten: Kontrolle / 8 Patienten: Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 33,5 - 34,5 °C für 48 Stunden Temperatur- Messort: intrakraniell / lateraler Ventrikel Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken nach Hypothermie: Erwärmung über 4 Tage</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung einer intrakraniellen Temperatur von 36,5 - 37,5 °C durch Oberflächenkühlung</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 6 Monate nach Trauma beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>KEIN UNTERSCHIED im OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Medizinische Komplikationen Häufiger Hypernaträmien (Na <math>&gt;</math> 145 mmol/L) und Diabetes insipidus bei Hypothermie</p>
<p>Effect of Moderate Hypothermia on Systemic and Internal Jugular Plasma IL-6 Levels after Traumatic Brain Injury in Humans</p> <p>prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Ahoki M, Maekawa S, Ogura S et al. [75] J Neurotrauma 1999</p>	<p>23 Patienten, 18 - 75 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 8, 13 Patienten erhalten Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 32 - 33 °C über 4 (- 9) Tage Temperatur-Messort: Tympanon Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 36 - 37 °C; bei Hypothermie Oberflächenkühlung</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 6 Monate nach Trauma beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>BESSERES OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Unter der Hypothermie sinken die Spiegel von Interleukin-6 im arteriellen und im jugularvenösen Blut ab. Dieser Effekt bleibt bei den Patienten, deren klinischer Zustand sich nach Wiedererwärmern verbessert, erhalten.</p>
<p>Moderate Hypothermia Improves Imbalances of Thromboxane A<sub>2</sub> and Prostaglandin I<sub>2</sub> Production after Traumatic Brain Injury in Humans</p> <p>prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Ahoki M, Maekawa S, Yokono S [76] Crit Care Med 2000</p>	<p>26 Patienten, 18 - 75 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 8, 15 Patienten erhalten Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 32 - 33 °C über 3 - 4 Tage Induktion: innerhalb 3 - 4 Stunden nach Trauma Temperatur-Messort: Tympanon / Bulbus Venae jugulans interna Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 36 - 37 °C; bei Hypothermie Oberflächenkühlung</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 6 Monate nach Trauma beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>BESSERES OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Unter der Hypothermie Verminderung des durch das Trauma erhöhten Thromboxan B<sub>2</sub> im arteriellen und jugularvenösen Blut, Verbleib desselben über zehn Tage auf diesem Niveau. Die Reduktion der Unterschiede der Metaboliten von Thromboxan und Prostaglandin zwischen arteriellem und jugularvenösen Blut durch Hypothermie verweist auf einen Ausgleich der Imbalancen beider Parameter.</p>

Tabelle 3c: Hypothermie versus Normothermie nach Schädel-Hirn-Trauma in Studien mit Beurteilung des Outcome.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Effect of Long-Term Mild Hypothermia Therapy in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: 1-Year Follow-Up Review of 87 Cases prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Jiang JY, Yu MK, Zhu C [77] <i>J Neurosurg</i> 2000</p>	<p>87 Patienten, 17 – 67 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq 8</math>, randomisiert</p> <p>44 Patienten: „Behandlung nach Guidelines für Schädel-Hirn-Trauma“ / 43 Patienten: zusätzlich Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 33 - 35 °C über 3 – 14 Tage in Abhängigkeit vom intrakraniellen Druck &gt; 15 mm Hg Temperatur-Messort: Rektum Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 37 - 38 °C über 14 Tage</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 12 Monate nach Trauma beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>WENIGER VERSTORBENE nach HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>MEHR PATIENTEN MIT GUTEM OUTCOME nach HYPOTHERMIE</b></p> <p>Keine Unterschiede bezüglich medizinischer Komplikationen</p>
<p>A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Mild Hypothermia for Severely Head Injured Patients with Low Intracranial Pressure prospektiv, multizentrisch</p> <p>Shozaki T, Hayakawa T, Taneda M et al. [15] <i>J Neurosurg</i> 2007a</p>	<p>91 Patienten, 0 – 70 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq 8</math>, intrakranieller Druck &lt; 25 mm Hg unter Schädel-Hirn-Trauma-Therapie und hoher Barbituratdosis, randomisiert</p> <p>45 Patienten: „Behandlung nach Guidelines für Schädel-Hirn-Trauma“ / 46 Patienten: zusätzlich Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 33.5 - 34.5 °C über 48 Stunden Temperatur-Messort: Rektum Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken / nasogastrische Lavage mit eiskaltem Kochsalz nach Hypothermie; Erwärmung über 3 Tage</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 36.5 - 37.5 °C</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 3 Monate nach Trauma beurteilt nach dichotomem Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>KEIN UNTERSCHIED im OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Medizinische Behandlung</p> <p>Hypothermie: größerer Bedarf an Muskelrelaxantien</p> <p>Medizinische Komplikationen bis 2 Wochen nach Trauma</p> <p>Mehr Komplikationen bei Hypothermie: höhere Infektionsrate (sehr hohe Pneumonierate), höhere Inzidenz an Elektrolytstörungen (Hypernaträmien und Hypokalämien) und häufiger Thrombozytopenien</p>
<p>Effects of Therapeutic Hypothermia on Intracranial Pressure and Outcome in Patients with Severe Head Injury prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Ponderman KH, Tong Jm JR, Peeterman SM et al. [78] <i>Intensive Care Med</i> 2002</p>	<p>136 Patienten, Glasgow Coma Scale <math>\leq 8</math></p> <p>64 Patienten mit intrakraniell Druck &gt; 20 mm Hg unter Schädel-Hirn-Trauma-Therapie und hoher Barbituratdosis erhalten Hypothermie</p> <p>72 Patienten mit intrakraniell Druck &lt; 20 mm Hg unter Schädel-Hirn-Trauma-Therapie und hoher Barbituratdosis dienen als Kontrolle</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 32°C, Kühldauer in Abhängigkeit vom intrakraniellen Druck &gt; 20 mm Hg Messort: Rektum Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p>	<p><b>OUTCOME:</b> 6 Monate nach Trauma</p> <p><b>WENIGER VERSTORBENE nach HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>HÄUFIGER GUTES OUTCOME nach HYPOTHERMIE</b> trotz schwerer Erkrankungen dieser Patienten und niedrigeren Glasgow-Coma-Scale-Werten bei Aufnahme</p> <p>Bei Glasgow-Coma-Scale 5 - 6 tritt ein deutlich besseres Outcome durch Hypothermie auf, was die Unterschiede zwischen Hypo- und Normothermie bedingt.</p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Medizinische Komplikationen Die Hypothermie-Patienten benötigen supportiv mehr Elektrolyte und häufiger Antiarrhythmika</p>

Tabelle 3d: Hypothermie versus Normothermie nach Schädel-Hirn-Trauma in Studien mit Beurteilung des Outcome.

STUDIÉ	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Mild Hypothermia Therapy for Patients with Severe Brain Injury prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Gal R, Cundie J, Zimova J, Smocka M [79] <i>Clin Neurol Neurosurg</i> 2002</p>	<p>30 Patienten, 22 - 53 Jahre, Glasgow Coma Scale 3 - 8, randomisiert</p> <p>15 Patienten erhalten Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 34 °C für 72 Stunden Temperatur-Messort: Blase Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Luft-Kühlung / Kühl-Decken</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b></p> <p>Aufrechterhaltung von 36,5 - 37 °C; bei Hyperthermie: Oberflächenkühlung</p>	<p>OUTCOME: 6 Monate nach Trauma</p> <p><b>KEIN UNTERSCHIED IM OUTCOME DURCH HYPOTHERMIE</b></p> <p>Nach Hypothermie erreichen mehr Patienten die Kategorie „GUTES OUTCOME“ im Vergleich zur Normothermie.</p> <p>Keine Unterschiede bezüglich medizinischer Komplikationen</p>
<p>Assessment of Prognostic Factors in Severe Traumatic Brain Injury Patients Treated by Mild Therapeutic Cerebral Hypothermia Therapy prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Yamamoto T, Mori K, Maekita M [90] <i>Neurol Res</i> 2002</p>	<p>39 Patienten, Glasgow Coma Scale 3 - 7</p> <p>22 Patienten erhalten Hypothermie / 17 historische Patienten, die mit hoher Barbituratosis behandelt wurden, dienen als Kontrolle</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b></p> <p>Ziel-Temperatur: 32 - 35 °C für 2-36 Stunden Kühldauer in Abhängigkeit von der Schwere des Gehirntraumas Temperatur-Messort: Gehirn / Blase Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p>	<p>OUTCOME: 3 Monate nach Trauma beurteilt nach dichotomem Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>BESSERES OUTCOME NACH HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>GERINGERE MORTALITÄT NACH HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE DURCH HYPOTHERMIE</b></p> <p>Medizinische Komplikationen Höhere Rate an Pneumonien, Leberdysfunktionen und Koagulopathien bei Hypothermie</p> <p>Ungünstige Prognose bei HYPOTHERMIE im Falle von höherem Lebensalter (&gt; 50 Jahre), Thrombocytopenie, diffuser Hirnschwellung bei Wieder-Erwärmen</p> <p>Voraussetzungen für Therapieerfolg durch Hypothermie Besserbarkeit der zerebralen Perfusion bei noch in gewissem Umfang erhaltener zerebral-vasomotorischer Regulation</p> <p>Günstige Beeinflussung des zerebralen Metabolismus ist unter adäquatem zerebralem Monitoring möglich.</p>

Tabelle 3e: Hypothermie versus Normothermie nach Schädel-Hirn-Trauma in Studien mit Beurteilung des Outcome.

STUDIE	STUDIEN-BESCHREIBUNG	ERGEBNISSE / CONCLUSIONES
<p>Effect of Early Induction of Hypothermia on Severe Head Injury prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Hayashi S, Inao S, Tekeyasu M et al. [30] <i>Acta Neurochir Suppl</i> 2002</p>	<p>14 Patienten, 13 – 58 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 6 7 Patienten erhalten Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 34 °C für 48 Stunden Induktion: innerhalb 3 Stunden nach Trauma Temperatur-Messort: Tympanon Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b> Aufrechterhaltung von 36 - 37 °C; im Fall von spontaner Hyperthermie: Oberflächenkühlung</p>	<p><b>OUTCOME: 6 Monate nach Trauma</b> beurteilt nach überholtem Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>KEIN UNTERSCHIED im OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b> Die Hypothermie führt zu einer erheblichen Reduktion der Gehirnschwellung bei drei von sieben schwer schädel-hirn-traumatisierten Patienten; alle drei haben ein „gutes Outcome“.</p>
<p>The Importance of Brain Temperature in Patients after Severe Head Injury: Relationship to Intracranial Pressure, Cerebral Perfusion Pressure, Cerebral Blood Flow, and Outcome prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Soukup J, Zauner A, Dopppenberg EMR et al. [81] <i>J Neurotrauma</i> 2002b</p>	<p>53 Patienten, &gt; 16 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 8, bei intrakranielltem Druck <math>&gt;</math> 20 mm Hg unter Schädel-Hirn-Trauma- Therapie erhalten</p> <p>33 Patienten zusätzlich Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 34 - 36 °C über 48 Stunden oder länger bei Bedarf Temperatur-Messort: Rektum / Gehirn Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken / Eispackungen / Magenspülungen mit Eiswasser nach Hypothermie: Erwärmung über 3 Tage</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b> definiert als 36,5 - 37,5 °C Gehirntemperatur</p>	<p><b>OUTCOME: 3 Monate nach Trauma</b> beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>KEIN UNTERSCHIED im OUTCOME durch HYPOTHERMIE</b></p> <p>Schlechtes Outcome zeigen Patienten mit spontanen hyper- und normalem hypothermer Gehirntemperatur.</p> <p>Die Differenzen von Gehirn- und Rektumtemperatur korrelieren mit dem Outcome, positive Werte sind mit besserem Outcome verbunden.</p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b> Unter der Hypothermie steigt der intrakranielle Druck nicht über 20 mm Hg, der zerebrale Perfusionsdruck nimmt zu. Der zerebrale Blutfluss ist bei einer Gehirntemperatur unter 36°C und negativer Temperaturdifferenz zwischen Gehirn- und Rektumtemperatur am niedrigsten. Die Werte von Gehirn- und Rektumtemperatur korrelieren.</p>
<p>Study on Therapeutic Mechanism and Clinical Effect of Mild Hypothermia in Patients with Severe Head Injury prospektiv, ein Zentrum</p> <p>Zhi D, Zhang S, Liu X [82] <i>Surg Neurol</i> 2003</p>	<p>396 Patienten, 15 - 65 Jahre, Glasgow Coma Scale <math>\leq</math> 8, 198 Patienten: Kontrolle / 198 Patienten: Hypothermie</p> <p><b>HYPOTHERMIE</b> Ziel-Temperatur: 32 - 35 °C über 1 - 7 Tage Temperatur-Messort: Rektum Kühl-Modus: Oberflächenkühlung / Kühl-Decken nach Hypothermie: Erwärmung über 16 - 20 Stunden</p> <p><b>NORMOTHERMIE</b> eingestellt auf 36,5 - 37,0 °C rektale Temperatur</p>	<p><b>OUTCOME: 6 Monate nach Trauma</b> beurteilt nach Glasgow-Outcome-Score</p> <p><b>GERINGERE MORTALITÄT und MEHR PATIENTEN mit GUTER ERHÖLUNG durch HYPOTHERMIE</b></p> <p><b>UNTERSCHIEDE durch HYPOTHERMIE</b> Innerhalb von 24 Stunden Hypothermie sinkt der intrakranielle Druck ab einer Patiententemperatur unter 35°C. Normalisierung der Herzfrequenz unter Hypothermie, während bei Normthermie in den ersten 3 Behandlungstagen erhöhte Werte. Bei weniger Hypothermiepatienten durch Kaliumsubstitution therapierbare Hypokalämie.</p>

tion aus dem Jahr 2001 analysierte 12 kontrollierte Studien mit 812 Patienten, die eine wenigstens 12 Stunden dauernde Hypothermie von 34 - 35 °C im Vergleich zu Normothermie untersuchten [1]. Die quantitative Datensynthese erbrachte keine vorteilhaften Effekte der Hypothermie auf die Mortalität und das neurologische Endergebnis. Hypotherme Patienten hatten zudem ein höheres Risiko für Pneumonien und andere Nebenwirkungen. Die Autoren schlussfolgerten, die Anwendung einer Hypothermie sei nur in weiteren kontrollierten Studien gerechtfertigt. Die Analyse selbst und ihre Conclusio müssen jedoch mit Vorsicht betrachtet werden: Es wurden sehr heterogene Studien mit z.B. Unterschieden in der Dauer der Hypothermie, dem Prozedere des Erwärmens, der Morbidität, dem Verletzungsmuster, der Behandlung der Patienten und unscharfer Definition der Kontrollen einbezogen. Eine nächste Meta-Analyse zur Wirkung einer milden und moderaten Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma aus dem Jahr 2002 erbrachte ebenfalls keine Vorteile einer kurzzeitigen Hypothermie [3]. Angesichts der oft nicht vergleichbaren und teilweise nicht eindeutigen Daten der Studien kann den Autoren der Meta-Analyse zufolge jedoch keine Aussage zum klinischen Einsatz der Hypothermie gemacht werden. Zu den Nebenwirkungen einer Hypothermie zeigte die Analyse als einziges auf zwei auswertbaren Studien basierend eine Erhöhung des Risikos für eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit durch hypotherme Behandlung. Zwei neuere Studien beschrieben wiederum kontroverse Ergebnisse einer hypothermen Therapie, die zur Reduktion von ICP-Anstiegen über 20 mm Hg eingesetzt wurde: So konnte ein besseres Endergebnis sechs Monate nach Trauma durch eine Hypothermie von 32 °C gegenüber normothermen Patienten erzielt werden, wenn die Kühlung solange durchgeführt wurde, wie der ICP über 20 mm Hg lag. Die Vergleichsgruppe der normothermen Patienten hatte stets einen ICP unter 20 mm Hg [78]. Hingegen wurden in der zweiten Studie bei einer Temperatur von 34 -

36 °C für 48 Stunden oder länger – ausgerichtet an der Senkung des ICP unter 20 mm Hg – keine Unterschiede im Vergleich zu Normothermie drei Monate nach Trauma gefunden [81]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnten die von Zhi und Mitarbeitern [82] im Jahr 2003 von fast 400 Patienten publizierten Daten liefern: eine Temperaturabsenkung auf 32 - 35 °C über einen bis sieben Tage nach Trauma führte zu einer geringeren Mortalität und besseren Erholung gegenüber Normothermie.

Zwei neueste Meta-Analysen zeigten unter Fokussierung auf die Tiefe und Dauer einer Hypothermie sowie das Wiedererwärmen eine Verbesserung der Erholung der Patienten durch eine länger als 24 Stunden dauernde Hypothermie [4, 5]. Insbesondere die im Juni 2003 in JAMA veröffentlichte Meta-Analyse von 12 Studien mit 1.069 Patienten erbrachte eine Reduktion des Risikos für die Mortalität bei einer Kühldauer von wenigstens 24 Stunden um 19% und bei einer Hypothermie von wenigstens 48 Stunden um 30% [5]. Zusätzlich ergab sich bei einer Hypothermie von mindestens 48 Stunden ein um 35% geringeres Risiko für ein schlechtes neurologisches Endergebnis. Die Kombination eines Zieltemperaturbereichs von 32 - 33 °C, eine Temperatursenkung von wenigstens 24 Stunden sowie eine Wiedererwärmung innerhalb von weiteren 24 Stunden führte außerdem zu einer Reduktion des Risikos für ein schlechtes neurologisches Endergebnis. Dennoch vertreten die Autoren die Meinung, dass das Beweismaterial nicht ausreicht, um einen routinemäßigen Einsatz der Hypothermie zu empfehlen.

### **Nebenwirkungen und Gefahren einer Hypothermie**

Die Induktion einer Hypothermie im gesamten Körper führt zu systemischen Reaktionen, deren Risiken vor allem von einer Suppression der kardiovaskulären Leistung, der Immunabwehr, der Gerinnung, des Metabolismus und der Organfunktionen geprägt sind [14, 92]. In den Studien mit Beurteilung des Endergebnis wird aber nur in relativ geringem

Umfang von spezifisch durch die Hypothermie ausgelösten Nebenwirkungen unter intensivmedizinischer Therapie berichtet. Außer in den retrospektiven Publikationen von Clifton und Mitarbeitern [2, 68 - 70] fehlen multifaktorielle Analysen, die das Endergebnis einer hypothermen Therapie in Bezug zu medizinischen Komplikationen stellen.

In der Studie von Clifton et al. traten bei Hypothermie häufiger Komplikationen wie arterielle Hypotension oder Bradykardie auf, weshalb häufiger Vasopressoren eingesetzt wurden [2]. Hypotensive Perioden mit einem Schwellenwert des mittleren arteriellen Druckes unter 70 mm Hg korrelierten retrospektiv auch bei Hypothermie mit einem schlechteren Endergebnis [68, 70]. Andere Studien mit Vergleich von hypo- zu normothermer Behandlung zeigten einen größeren Bedarf an Antiarrhythmika und zu substituierenden Elektrolyten bei Hypothermie [13, 15]. Dies könnte auf einer hypotherm bedingten Zunahme des peripheren Gefäßwiderstands, der Steigerung der linksventrikulären Nachlast, einer Myokardischämie oder Reizleitungsstörungen basieren [14]. Darüber hinaus wurde eine Reduktion der kardialen Leistung parallel zur Temperaturabsenkung durch überwiegend direkt negativ chronotrope Effekte der Hypothermie beschrieben [11, 12, 66]. Der Vergleich von hypo- zu normothermer Therapie ergab in einigen Studien auch ein häufigeres Auftreten von Elektrolytstörungen bei Hypothermie, wie verringerte Serumspiegel von Magnesium, Phosphat, Kalzium und Kalium zeigten [2, 10, 13, 15]. In der Studie von Clifton et al. kam es bei Hypothermie zu einer größeren Flüssigkeitsbilanz und höheren Werten des Hämoglobins bzw. Hämatokrits [2]. Hierfür könnte eine Sequestrierung intravasaler Flüssigkeit in den extravasalen Raum [14] und eine Beeinflussung renaler Funktionen unter Hypothermie mitverantwortlich sein [10]. Die Schilddrüsenhormone waren bei hypothermer Therapie unverändert [65]. Ein Teil der Studien mit Vergleich von hypo- zu normothermer Behandlung beschrieb eine größere Inzidenz und/oder das Auftreten schwerer Infektionen

bei Hypothermie [2, 4, 15, 59, 80]. Es fanden sich speziell Pneumonien und die Reduktion immunkompetenter Zellen. In einer Langzeitbehandlung mit einer Hypothermie von 31 - 33 °C über eine Dauer von mehr als 14 Tagen entwickelten 45% der Patienten eine Pneumonie und 30% eine Thrombozytopenie [56]. Vergleichende Untersuchungen schilderten teilweise eine größere Häufigkeit von Koagulopathien, Thrombozytopenien oder verlängerten Gerinnungszeiten unter Hypothermie [2, 15, 80]. Eine speziell diese Parameter beurteilende Studie konnte aber auch bei längerfristiger Beobachtung keine erhöhte Inzidenz von intrakraniellen Blutungen finden [52]. Wie Clifton et al. zeigten [2] ist bei höherem Lebensalter mit einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen durch eine hypotherme Therapie zu rechnen. Hypothermie kann bei älteren Patienten zu einem schlechteren Endergebnis führen [2, 80].

### **Weiterführende Aspekte: die Kühlungs- und Erwärmproblematik**

Da sich experimentell stets eine Optimierung der Neuroprotektion durch frühzeitige, rasche und kontrollierte Kühlung ermitteln ließ [17, 46], wurde klinisch vielfach auf die Problematik unzuverlässiger Therapie durch Oberflächenkühlung und die Schwierigkeit des kontrollierten Wiedererwärmens verwiesen. Die Verbesserung der neurologischen Endergebnisse nach kardiozirkulatorischem Arrest [93, 94] bestätigte die Bedeutung der raschen Induktion einer Hypothermie. Neue klinische Untersuchungen zeigten eine ausreichende Temperaturreduktion durch die intravenöse Infusion eiskalter Flüssigkeiten [95]. Ein solches Vorgehen oder die venovenöse extrakorporale Kühlung [96] wären auch nach Schädel-Hirn-Trauma denkbar. Die Sorge vor Komplikationen durch Zufuhr eiskalter Flüssigkeit in großen Mengen und der logistische Aufwand bei extrakorporaler Zirkulation führten aber zur technischen Weiterentwicklung intravaskulärer Katheter: So konnte mit Hilfe mikroprozessor-gesteuerter

endovaskulärer Kühlung eine komplikationsarme und gut regulierbare Reduktion der Körperkerntemperatur bei neurochirurgischen Patienten eingesetzt und Studien nach Schädel-Hirn-Trauma begonnen werden [97 - 99]. Da die transkranielle Dopplersonographie (TCD) vor kurzem erfolgreich zur Detektion hyperämischer Phänomene bei Erwärmung nach Hypothermie und Schädel-Hirn-Trauma verwendet wurde, wurde vorgeschlagen, die Erwärmungsgeschwindigkeit nach hypothermer Therapie mit der TCD zu überwachen [100].

### **Kommentar zu den klinischen Studien und Fazit: Optionen und Optimierung hypothermer Therapie nach Schädel-Hirn-Trauma**

- Die vorliegenden klinischen Studien weisen in Design, Protokoll und Methodik der hypothermen Therapie nach Schädel-Hirn-Trauma viele Variationen auf. Um klinische Aussagen von allgemeiner Gültigkeit treffen zu können, müssen neue Studien als Voraussetzung vergleichbare Kontroll- und Verumgruppen bezüglich der Patienten und dem medizinischen Management aufweisen. Wenn die Messung der Temperatur im Gehirn selbst nicht möglich ist, muss bedacht werden, dass Temperaturunterschiede zum Gehirn bestehen. Neue Studien zur Hypothermie nach Schädel-Hirn-Trauma bei Patienten mit einem Lebensalter von 18 bis 45 Jahren und einer Körpertemperatur unter 35 °C bei Krankenhausaufnahme sowie multizentrische Studien zur hypothermen Therapie bei Kindern werden zur Zeit durchgeführt.
- Wird eine Hypothermie zur Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas (GCS-Wert 3 - 8) als therapeutische Option induziert, kann dies prophylaktisch zur Reduktion von Sekundärschäden nach Insult oder - wie etabliert - bei anderweitig nicht beherrschbarer intrakranieller Drucksteigerung erfolgen. Bei prophylaktischem Einsatz der Hypothermie ist nach

den Meta-Analysen die Verwendung eines Zieltemperaturintervalls von 32 -33 °C Gehirntemperatur mit einer Dauer von wenigstens 24 bis 48 Stunden sinnvoll. Die Dauer des Wiedererwärmens ist unklar, sollte aber bei komplikationslosem Verlauf innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Kühltherapie erfolgen [5].

- Eine Temperatursenkung des Gesamtkörpers ist mit einer Vielzahl von Risiken verbunden. Insbesondere bei höherem Lebensalter scheinen sich die Nebenwirkungen der Hypothermie gravierender bei geringerer zerebroprotektiver Effizienz zu manifestieren. Es ist deshalb von einer klinischen Anwendung bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und höherem Alter abzuraten. Hat ein Patient unter 45 Jahren nach Schädel-Hirn-Verletzung bei Krankenhausaufnahme eine Körpertemperatur unter 35 °C, so implizieren die Ergebnisse von Clifton et al. [2, 69] die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung der Hypothermie für wenigstens weitere 48 Stunden aufgrund schädlicher Effekte bei spontaner Erwärmung.
- Der derzeitige Erkenntnisstand erlaubt nicht, Behandlungsstandards oder therapeutische Richtlinien zur prophylaktisch nach traumatischen Schädel-Hirn-Verletzungen induzierten Hypothermie festzulegen. Trotz positiver Effekte der Hypothermie in der Meta-Analyse von JAMA aus dem Juni 2003 lautete die Conclusio der Untersuchung: „Nonetheless, the evidence is not yet sufficient to recommend routine use of therapeutic hypothermia for traumatic brain injury ...“ [5].

### **Literatur**

1. *Gadkary CS, Alderson P, Signorini DF:* Therapeutic hypothermia for head injury (Cochrane review). In: The Cochrane Library 2002; 1, Oxford: Update Software.
2. *Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith K, et al.* Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-563.
3. *Harris OA, Colford JM, Good MC, Matz PG.* The role of hypothermia in the management of severe head injury: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2002;59:1077-1083.
4. *Henderson WR, Dhingra VK, Chittock DR, Fenwick JC, Ronco JJ.* Hypothermia in the management of traumatic brain

injury: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2003;29: 1637-1644.

5. *McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchinson JS.* Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA* 2003;289:2992-2999.

6. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. Brain Trauma Foundation, 2000.

7. *Dinkel M, Hennes HJ.* Innerklinische Akutversorgung des Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Empfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGA. *Anästhesi Intensivmed* 1998;39:399-412.

8. *Himmelseher S, Pfenninger E.* Neuroprotektion in der Neuroanästhesie. Die gegenwärtige Praxis in Deutschland. *Anaesthesist* 2000;49:412-419.

9. *Pemberton PL, Dinsmore J.* The use of hypothermia as a method of neuroprotection during neurosurgical procedures and after traumatic brain injury: a survey of clinical practice in Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2003;58:370-373.

10. *Aibiki M, Kawaguchi S, Maekawa N.* Reversible hypophosphatemia during moderate hypothermia therapy for brain-injured patients. *Crit Care Med* 2001;29:1726-1730.

11. *Kuwagata Y, Oda J, Ninomiya N, Shiozaki T, Shimazu T, Sugimoto H.* Changes in left ventricular performance in patients with severe head injury during and after mild hypothermia. *J Trauma* 1999;47:666-672.

12. *Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Frey A, Frey I, et al.* Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg* 1996;85:533-541.

13. *Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes ARJ.* Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:697-705.

14. *Polderman KH.* Can controlled therapeutic hypothermia act as a neuroprotective in severely head-injured patients. *Internat J Intensive Care Med* 2003; 10:121-128.

15. *Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M, Nakajima Y, Hashiguchi N, Fujimi S, et al.* A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg* 2001;94:50-54.

16. *Drew KL, Rice ME, Kuhn TB, Smith MA.* Neuroprotective adaptations in hibernation: therapeutic implications for ischemia-reperfusion, traumatic brain injury, and neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 2001;31:563-573.

17. *Erecinska M, Thoresen M, Silver IA.* Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;5:513-530.

18. *Chatzipanteli K, Alonso OF, Kraydieh S, Dietrich WD.* Importance of posttraumatic hypothermia and hyperthermia in the inflammatory response after fluid percussion brain injury: biochemical and immunocytochemical studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;3:531-542.

19. *Sahuquillo J, Poca MA, Amoros S.* Current aspects of pathophysiology and cell dysfunction after severe head injury. *Curr Pharm Des* 2001;15:1475-1503.

20. *Werner C.* Milde und moderate Hypothermie als neues

Behandlungskonzept in der Behandlung der zerebralen Ischämie und des Schädel-Hirn-Traumas. *Anästhesiologie Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32:210-218.

21. *Wittmers LE.* Pathophysiology of cold exposure. *Minn Med* 2001;84:30-36.

22. *Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al.* Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-546.

23. *Oda J, Kuwagata Y, Nakamori Y, Noborio M, Hayakata T, Fujimi S, Sugimoto H.* Mild hypothermia alters the oxygen consumption / delivery relationship by decreasing the slope of the supply-dependent line. *Crit Care Med* 2002;30:1535-1540.

24. *Sakoh M, Gjedde A.* Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H17-H25.

25. *Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H.* Effects of mild (33 degrees C) and moderate (29 degrees C) hypothermia on cerebral blood flow and metabolism, lactate, and extracellular glutamate in experimental head injury. *Neurol Res* 1998;20:719-726.

26. *Georgiadis D, Schwarz S, Evans DH, Schwab S, Baumgartner RW.* Cerebral autoregulation under moderate hypothermia in patients with acute stroke. *Stroke* 2002;33:3026-3029.

27. *Ginsberg MD.* Adventures in the pathophysiology of brain ischemia. Penumbra, gene expression, neuroprotection: The 2002 Thomas Willis lecture. *Stroke* 2003;34:214-223.

28. *McLaughlin MR, Marion DW.* Cerebral blood flow within and around cerebral contusions. *J Neurosurg* 1996;85:871-876.

29. *Kinoshita K, Chatzipantelli K, Alonso OF, Howard M, Dietrich WD.* The effect of brain temperature on hemoglobin extravasation after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002;97:945-953.

30. *Hayashi S, Inao S, Takayasu M, Kajita Y, Ishiyama J, Harada T, et al.* Effect of early induction of hypothermia on severe head injury. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:83-84.

31. *Kinoshita K, Chatzipantelli K, Vitarbo E, Truettner JS, Alonso OF, Dietrich WD.* Interleukin-1beta messenger ribonucleic acid and protein levels after fluid-percussion brain injury in rats: importance of injury severity and brain temperature. *Neurosurgery* 2002;51:195-203.

32. *Brodhun M, Fritz H, Walter B, Antonow-Schlorke I, Reinhart K, Zwiener U, et al.* Immunomorphological sequelae of severe brain injury induced by fluid-percussion in juvenile pigs - effects of mild hypothermia. *Acta Neuropathol* 2001;101:424-434.

33. *Aoki A, Mori K, Maeda M.* Adequate cerebral perfusion pressure during rewarming to prevent ischemic deterioration after therapeutic hypothermia. *Neurol Res* 2002; 24:271-280.

34. *Matsushita Y, Bramlett HM, Alonso O, Dietrich WD.* Posttraumatic hypothermia is neuroprotective in a model of traumatic brain injury complicated by a secondary hypoxic insult. *Crit Care Med* 2001;29:2060-2066.

35. *Vigue B, Ract C, Zlotine N, Leblanc PE, Samii K, Bissonnette B.* Relationship between intracranial pressure, mild hypothermia and temperature-corrected PaCO<sub>2</sub> in patients with traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2000;26:722-728.

36. Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentration after cortical contusion injury. *Brain Res* 2002;935:40-46.
37. Takeda Y, Namba K, Higuchi T, Hagioka S, Takata K, Hirakawa M, et al. Quantitative evaluation of the neuroprotective effects of hypothermia ranging from 34 degrees C to 31. degrees C on brain ischemia in gerbils and determination of the mechanism of neuroprotection. *Crit Care Med* 2003;1:255-260.
38. Arai H, Uto A, Ogawa Y, Sato K. Effect of low temperature on glutamate-induced intracellular calcium accumulation and cell death in cultured hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 1993;163:132-134.
39. Buki A, Koizumi H, Povlishock JT. Moderate posttraumatic hypothermia decreases early calpain mediated proteolysis and concomitant cytoskeletal compromise in traumatic axonal injury. *Exp Neurol* 1999;159:319-328.
40. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:21-28.
41. Colbourne F, Grooms SY, Zukin RS, Buchan AM, Bennett MW. Hypothermia rescues hippocampal CA1 neurons and attenuates down-regulation of the AMPA receptor GluR2 subunit after forebrain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2906-2910.
42. Bramlett HM, Dietrich WD, Green EJ, Busto R. Chronic histopathological consequences of fluid-percussion brain injury in rats: effects of post-traumatic hypothermia. *Acta Neuropathol* 1997;93:190-199.
43. Clark RS, Kochanek PM, Marion DW, Schiding JK, White M, Palmer AM, et al. Mild posttraumatic hypothermia reduces mortality after severe controlled cortical impact in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:253-261.
44. Clifton G, Jiang JY, Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, Hayes RL. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:114-121.
45. Dixon CE, Markgraf CG, Angileri F, Pike BR, Wolfson B, Newcomb JK, et al. Protective effects of moderate hypothermia on behavioral deficits but not necrotic cavitation following cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 1998;15:95-103.
46. Markgraf CG, Clifton GL, Moody MR. Treatment window for hypothermia in brain injury. *J Neurosurg* 2001;95:979-983.
47. Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H. Effects of mild (33 degrees C) and moderate (29 degrees C) hypothermia on cerebral blood flow and metabolism, lactate, and extracellular glutamate in experimental head injury. *Neurol Res* 1998;20:719-726.
48. Yamamoto T, Marmarou CR, Stiefel MF, Beaumont A, Marmarou A. Neuroprotective effect of hypothermia on neuronal injury in diffuse traumatic brain injury coupled with hypoxia and hypotension. *J Neurotrauma* 1999;16:487-500.
49. Statler KD, Alexander HL, Vagni V, Nemoto EM, Tofovic SP, Dixon CE, et al. Moderate hypothermia may be detrimental after traumatic brain injury in fentanyl-anesthetized rats. *Crit Care Med* 2003;31:1134-1139.
50. Yakovlev A, Ota K, Wang G, Movsesyan V, Bao WL, Yoshihara K, et al. Differential expression of apoptotic protease-activating factor-1 and caspase-3 genes and susceptibility to apoptosis during brain development and after traumatic brain injury. *J Neuroscience* 2001;19:7439-7446.
51. Robertson CL, Clark RS, Dixon CE, Alexander HL, Graham SH, Wisniewski SR, et al. No long-term benefit from hypothermia after severe traumatic brain injury with secondary insult in rats. *Crit Care Med* 2000;28:3218-3223.
52. Resnick DK, Marion DW, Darby JM. The effect of hypothermia on the incidence of delayed traumatic intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1994;34:252-256.
53. Clark RSB, Kochanek PM, Obrist WD, Womg HR, Billiar TR, Wisniewski SR, et al. Cerebrospinal fluid and plasma nitrite and nitrate concentrations after head injury in humans. *Crit Care Med* 1996;24:1243-1251.
54. Nara I, Shiogai T, Hata M, Saito I. Comparative effects of hypothermia, barbiturate, and osmotherapy for cerebral oxygen metabolism, intracranial pressure, and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;71[Suppl]: 22-26.
55. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Oda J, Tanaka H, Hiraide A, et al. Selection of severely head injured patients for mild hypothermia therapy. *J Neurosurg* 1998;89:206-211.
56. Bernard SA, MacJones BC, Buist M. Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury. *Crit Care* 1999;6:167-172.
57. Zhi DS, Zhang S, Zhou LG. Continuous monitoring of brain tissue oxygen pressure in patients with severe head injury during moderate hypothermia. *Surg Neurol* 1999;52:393-396.
58. Shiogai T, Nara I, Saruta K, Hara M, Saito I. Continuous monitoring of cerebrospinal fluid acid-base balance and oxygen metabolism in patients with severe head injury: pathophysiology and treatments for cerebral acidosis and ischemia. *Acta Neurochir* 1999;75 [Suppl]: 49-55.
59. Ishikawa K, Tanaka H, Shiozaki T, Takaoka M, Ogura H, Kishi M, et al. Characteristics of infection and leukocyte count in severely head-injured patients treated with mild hypothermia. *J Trauma* 2000;49:912-922.
60. Yamaguchi S, Nakahara K, Miyagi T, Tokutomi T, Shigemori M. Neurochemical monitoring in the management of severe head-injured patients with hypothermia. *Neurol Res* 2000;22:657-664.
61. Matsumae M, Ishizaka H, Shiramizu H, Shibata M, Tsugane R. Pupillary abnormality on admission and brain bulging during surgery as unfavourable predictors in patients treated with hypothermia: a retrospective review of 81 patients with severe head injury. *Acta Neurochir* 2001;143:1229-1235.
62. Shiozaki T, Akai H, Taneda M, Hayakata T, Aoki M, Oda J. Delayed hemispheric neuronal loss in severely head-injured patients. *J Neurotrauma* 2001;18:665-674.
63. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesthesia* 2002;88:188-192.
64. Soukop J, Zauner A, Doppenberg EMR, Menzel M, Gilman C, Bullock R, et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe

- human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res* 2002;24:161-168.
65. Meissner W, Krapp C, Kauf E, Dohrn B, Reinhart K. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med* 2003;29:44-48.
66. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2003;52:102-112.
67. Nakamura T, Nagao S, Kawai N, Honma Y, Kuyama H. Significance of multimodal cerebral monitoring under moderate therapeutic hypothermia for severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;71 [Suppl]: 85-87.
68. Clifton GL, Choi SC, Miller ER, Levin HS, Smith KR, Muizelaar JP, et al. Intercenter variance in clinical trials of head trauma – experience of the national acute brain injury study: hypothermia. *J Neurosurg* 2001;95:751-755.
69. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith K, et al. Hypothermia on admission in patients with severe brain injury. *J Neurotrauma* 2002;19:293-301.
70. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS. Fluid thresholds and outcome from severe brain injury. *Crit Care Med* 2002;30:739-745.
71. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993;79:363-368.
72. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993;10:263-271.
73. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-546.
74. Shiozaki T, Kato A, Taneda M, Hayakata T, Hashiguchi N, Tanaka H, et al. Little benefit from mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. *J Neurosurg* 1999;91:185-191.
75. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 1999;16:225-232.
76. Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med* 2000;28: 3902-3906.
77. Jiang JY, Yu MK, Zhu C. Effect of long-term hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg* 2000;93:546-549.
78. Polderman KH, Tjong Tjin JR, Peerdeman SM, Vandertop WP, Girbes ARJ. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury. *Intensive Care Med* 2002;28:1563-1573.
79. Gal R, Cundrle I, Zimova I, Smrcka M. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:318-321.
80. Yamamoto T, Mori K, Maeda M. Assessment of prognostic factors in severe traumatic brain injury patients treated by mild therapeutic cerebral hypothermia therapy. *Neurol Res* 2002;24:789-795.
81. Soukop J, Zauner A, Doppenberg EMR, Menzel M, Gilman C, Young H, et al. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma* 2002;19:559-571.
82. Zhi DS, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia on patients with severe head injury. *Surg Neurol* 2003;59:381-385.
83. Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, Tasaki O, Inoue Y, Ikegawa H et al. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J Neurosurg* 2003;99:47-51.
84. Crowder CM, Tempelhoff R, Theard A, Cheng MA, Todorov A, Dacey RG. Jugular bulb temperature: comparison with brain surface and core temperatures in neurosurgical patients during mild hypothermia. *J Neurosurg* 1996;85:98-103.
85. Schuhmann MU, Suhr DF, v. Gosseln HH, Brauer A, Jantzen JP, Samii M. Local brain surface temperature compared to temperatures measured at standardized extracranial monitoring sites during posterior fossa surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;2:90-95.
86. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Crit Care Med* 1998;26:562-567.
87. Zhu L, Diao C. Theoretical simulation of temperature distribution in the brain during mild hypothermia treatment for brain injury. *Med Biol Eng Comput* 2001;39:681-687.
88. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful. *Ann Surgery* 1997;226:439-449.
89. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of poor outcome the day after severe head injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma* 2003;54:312-319.
90. Ract C, Vigue B. Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med* 2001;27:101-106.
91. Nemoto EM, Klementavicius R, Melick JA, Yonas H. Norepinephrine activation of basal cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO2) during hypothermia in rats. *Anesth Analg* 1996;83:1262-1267.
92. Hayashi N, Utagawa A, Kinoshita K, Izumi T. Application of a novel technique for clinical evaluation of nitric oxide-induced free radical reactions in ICU patients. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:3-17.
93. Bernard SA, Gray TW, Buist M, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
94. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
95. Bernard SA, Buist M, Montiero O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9-13.

96. *Piepgras A, Roth H, Schurer L, Tillmans R, Quintel M, Herrmann P, Schmiedek P.* Rapid active internal core cooling for induction of moderate hypothermia in head injury by use of an extracorporeal heat exchanger. *Neurosurgery* 1998;42: 311-317.
97. *Doufas AG, Akca O, Barry A, Petrusca DA, Suleman MI, Morioka N.* Initial experience with a novel heat-exchanging catheter in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 2002;95: 1752-1756.
98. *Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brossner G, Pfausler B, Spiss C, et al.* Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30:2481-2488.
99. *Keller E, Imhoff HG, Gasser S, Terzic A, Yonekawa Y.* Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med* 2003;29:939-943.
100. *Iida K, Kurisu K, Arita K, Ohtani M.* Hyperemia prior to acute brain swelling during rewarming of patients who have been treated with moderate hypothermia for severe head injuries. *J Neurosurg* 2003;98:793-799.

